

学位授与番号	甲第1556号
学位授与年月日	平成14年12月31日
氏 名	舟 木 洋
学位論文題目	ESSENTIAL ROLE FOR NUCLEAR FACTOR κ B IN ISCHEMIC PRECONDITIONING FOR ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY OF THE MOUSE LIVER (肝阻血再灌流障害に対する Ischemic Preconditioning における転写因子 Nuclear Factor κ B の関与)
論文審査委員	主 査 教 授 渡 邊 剛 副 査 教 授 中 沼 安 二 教 授 山 本 健 一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

肝阻血再灌流障害は肝移植、肝切除時に不可避であり、その障害抑制は肝臓外科の安全性に重要である。阻血に先行する短時間の阻血再灌流は臓器保護効果を誘導し ischemic preconditioning (IPC) とよばれているが、その障害耐性獲得機序は明らかではない。肝阻血再灌流障害では再灌流後早期に転写因子 nuclear factor (NF)- κ B が活性化され、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α などの炎症性サイトカインが発現すると考えられている。そこで本研究では、IPC による NF- κ B の活性化抑制を中心に検討した。方法は、マウスの全肝阻血再灌流モデルを作製し阻血実験に供した。IPC として、15 分全肝阻血 20 分再灌流を設定した。実験群は、I/R 群：70 分全肝阻血、IPC+I/R 群：15 分全肝阻血 20 分再灌流後 70 分全肝阻血に分け、それぞれ再灌流後経時的に肝組織を採取した。

得られた結果は以下のように要訳される。

- 1) I/R 群の NF- κ B 活性は、再灌流後 0.5 時間以内に活性化され、4 時間後まで活性化が持続したが、8 時間後には減弱した。
- 2) 再灌流後 1 時間の IPC+I/R 群の NF- κ B 活性は I/R 群に比べて抑制された。
- 3) 再灌流後 1 時間の Inhibitor (I) κ B- α の発現は、I/R 群、IPC+I/R 群、Sham 群で変化が認められなかったが、I κ B- α のチロシン残基リン酸化は、I/R 群は Sham 群に比べて増強し、その発現は IPC+I/R 群で抑制された。
- 4) 再灌流後 1 時間の TNF- α mRNA の発現は、I/R 群は Sham 群に比べて増強し、その発現は IPC+I/R 群で抑制された。
- 5) cDNA マイクロアレイ法により、I/R 群に比べて IPC+I/R 群で有意に発現が増強した遺伝子は 7 遺伝子であり、有意に発現が減弱した遺伝子は 15 遺伝子であった。

これらの結果より、IPC による肝阻血再灌流障害における NF- κ B 活性化抑制が示され、並びに NF- κ B により転写制御を受け、肝阻血再灌流障害形成に重要な役割を担うことが判明している TNF- α の遺伝子レベルでの発現抑制も明らかとなった。

本研究は、IPC によって肝阻血再灌流障害が抑制される機序を解明したもので、肝臓外科の安全性の向上に寄与する価値のある研究であると評価された。